



## ПРОСТАТИЧЕСКИЙ БИОРЕГУЛЯТОРНЫЙ ПОЛИПЕПТИД ПРОСТАТИЛЕН: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ОПЫТ 30-ЛЕТНЕГО КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В УРОЛОГИИ

© И.В. Кузьмин, С.Ю. Боровец, А.Г. Горбачев, С.Х. Аль-Шукри

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Кузьмин И.В., Боровец С.Ю., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х. Простатический биорегуляторный полипептид простатилен: фармакологические свойства и опыт 30-летнего клинического применения в урологии // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10. – № 3. – С. 243–258. <https://doi.org/10.17816/uroved42472>

Поступила: 18.08.2020

Одобрена: 08.09.2020

Принята к печати: 23.09.2020

В статье подведены итоги 30-летнего клинического применения биорегуляторного пептида предстательной железы Простатилена. Приведены данные экспериментальных исследований, свидетельствующие о высокой биологической активности препарата, описаны механизмы его лечебного действия. Представлены результаты клинических исследований, демонстрирующие эффективность и патогенетическую обоснованность назначения Простатилена при лечении хронического простатита, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевого пузыря и ряда других болезней. Показан опыт применения Простатилена в клинике урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

**Ключевые слова:** хронический простатит; доброкачественная гиперплазия предстательной железы; пиелонефрит; цистит; мужская фертильность; пептиды предстательной железы; Простатилен.

## PROSTATIC BIOREGULATORY POLYPEPTIDE PROSTATILEN: PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND 30-YEAR EXPERIENCE OF CLINICAL APPLICATION IN UROLOGY

© I.V. Kuzmin, S.Yu. Borovets, A.G. Gorbachev, S.Kh. Al-Shukri

Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kuzmin IV, Borovets SYu, Gorbachev AG, Al-Shukri SKh. Prostatic bioregulatory polypeptide prostatilen: pharmacological properties and 30-year experience of clinical application in urology. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2020;10(3):243-258. <https://doi.org/10.17816/uroved42472>

Received: 18.08.2020

Revised: 08.09.2020

Accepted: 23.09.2020

The review summarizes the results of 30-year clinical application of the prostatic bioregulatory peptide Prostatilen. The data from experimental studies, testifying for the high biological activity of the drug is shown, the mechanisms of its therapeutic action are described. The review presents the results of clinical studies demonstrating the effectiveness and pathogenetic justification of the prescription of Prostatilen in the treatment of chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, infectious and inflammatory diseases of the kidneys and urinary bladder, as well as of several other diseases. The experience of Prostatilen application in the urological clinic of First Pavlov Saint Petersburg State Medical University is shown.

**Keywords:** chronic prostatitis; benign prostatic hyperplasia; pyelonephritis; cystitis; male fertility; prostate peptides; Prostatilen.

### ВВЕДЕНИЕ

Применение с лечебной целью полученных из тканей животных экстрактов уходит корнями в далекое прошлое. На протяжении многих веков

и тысячелетий в качестве лекарственных средств их использовали представители всех известных цивилизаций. Так, в традиционной китайской медицине более 1500 употребляемых снадобий

имеют животное происхождение, значительное их число описано в древнеиндийских трактатах по аюрведической медицине. Различные экстракты и вытяжки биологического происхождения использовали лекари Древнего Египта и доколумбовой Америки. У древних славян лекарственные средства на основе тканей животных также занимали важное место в арсенале врачей. В 1778 г. был создан первый российский фармацевтический реестр *Pharmacopoea Rossica*, значительная часть которого была посвящена описанию лекарственных средств животного происхождения, что можно рассматривать как их признание со стороны официальной отечественной медицины [1]. Первые научные исследования эффективности экстрактов тканей животных были проведены в XIX в. и связаны с именами французского физиолога Ш. Броун-Секара и нашего знаменитого соотечественника И.И. Мечникова, исследовавшего биологические свойства «спермина». Этим термином обозначали субстраты, получаемые из тканей семенников, яичников, селезенки и других органов.

## **ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПЕПТИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И МЕХАНИЗМЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ**

В настоящее время с лечебной целью используют сотни лекарственных препаратов животного происхождения, и важное место среди них занимают биорегуляторные пептиды [2]. Современная история их изучения берет начало с 1970-х годов, когда отечественные исследователи В.Х. Хавинсон и В.Г. Морозов разработали методику получения из тканей животных особых биологически активных веществ пептидной природы — цитомединов [3]. Впоследствии было установлено, что подобные субстанции содержатся практически во всех органах и тканях, функционально относятся к медиаторному звену системы биорегуляции, а их биологическая активность определяется состоящими из аминокислот специфическими олигомерными молекулами — низкомолекулярными пептидами [4]. Дальнейшие исследования продемонстрировали регулирующее влияние цитомединов на различные физиологические функции, что послужило основанием отнести их к классу регуляторных пептидов.

В основе учения о регуляторных пептидах лежит концепция пептидной регуляции физиологических процессов, предложенная выдающимся отечественным физиологом и биохимиком И.П. Ашмариним. Согласно этой концепции, пептидная регуляция рассматривается как важнейший и древнейший механизм координации жизнедеятельности, возникший в процессе эволюции многоклеточных организмов, в котором носителями и передатчиками межклеточной информации являются непосредственно сами пептиды [5]. Регуляторные пептиды отличаются полифункциональностью, при этом для каждого типа молекул имеется своя особая уникальная программа, которая определяет как их непосредственное действие в качестве активаторов или ингибиторов физиологических процессов, так и способность индуцировать выход других веществ, обладающих подобными свойствами. После синтеза в организме эндогенных или поступления извне экзогенных регуляторных пептидов высвобождаются новые порции биологически активных веществ, которые в свою очередь инициируют выход следующей группы пептидных регуляторов. Таким образом формируется процесс, обозначаемый термином «пептидный каскад». Вследствие этого пептидная биорегуляция обладает исключительной гибкостью и позволяет в короткие сроки в нужном месте образовывать необходимое количество требуемых регуляторных субстанций [6].

Применение биорегуляторных пептидов в клинической практике имеет фундаментальное научное обоснование. Важнейшей целью лечебного воздействия является коррекция функциональной активности клеток в нужном направлении. Функцию межклеточных медиаторов выполняют как секреторные белки — цитокины, так и пептидные биорегуляторы, поддерживающие структурный и функциональный гомеостаз клеточных популяций [7]. Механизм биологической активности биорегуляторных пептидов на молекулярном уровне можно представить следующим образом. Олигомерные пептиды проникают в ядро клетки через цитоплазму и нуклеарную мембрану. Комплементарное взаимодействие этих пептидов с промоторными зонами генов является сигналом для транскрипции, трансляции и синтеза белков на рибосомах. Эти процессы способствуют изменению функции различных органов и тканей, тем самым обеспечивая необходимый терапевтический эффект [8].

Применение экзогенных пептидных биорегуляторов с лечебной целью имеет ряд уникальных особенностей. С одной стороны, их лечебное воздействие не ограничивается только непосредственно временем приема препарата. Из-за наличия пептидного каскада лечебный эффект сохраняется продолжительное время после прекращения поступления препарата в организм. Относительно короткий 5–10-дневный курс лечения может вести к запуску каскадной реакции длительностью 2, 4, а по некоторым данным, и до 6 мес. Другой особенностью клинического применения пептидных биорегуляторов является то, что их конечный эффект не усиливается при увеличении количества введенного в организм пептидного препарата, поскольку для каждого пептида существует определенная граница, после которой увеличение дозы уже не вызывает усиления клинического действия [9]. Данный эффект обусловлен каскадным принципом биорегуляции, при котором для запуска цепной реакции достаточно определенного, обычно незначительного, количества субстрата. С наличием пептидного регуляторного каскада также связано отсутствие дозозависимости эффектов регуляторных пептидов, когда назначенный в минимальной дозе препарат может способствовать достижению существенных клинических результатов.

Изначально пептидные препараты животного происхождения предполагали использовать только для восстановления и нормализации функции тех органов и тканей, из которых они были получены. Впоследствии было обнаружено, что эти пептиды обладают также значимым системным действием на важнейшие физиологические процессы, оказывая его на клеточном и молекулярном уровнях [3]. Именно по этой причине тканевые пептидные экстракты впоследствии стали называть биорегуляторными пептидами. Этим подчеркивалась возможность их участия в регуляции базовых физиологических процессов человеческого организма — дифференцировки и пролиферации клеток, развития и старения организма, обмена и воспроизведения генетической информации.

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА ИЗ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРОСТАТИЛЕНА**

На сегодняшний день в клинической практике применяют пептидные препараты из вилочко-

вой железы, коры головного мозга и ряда других органов и тканей, однако наибольшее распространение получили лекарственные препараты, созданные на основе предстательной железы. Простатические пептиды были впервые получены в середине 1980-х годов из предстательной железы быков [10]. Как и у других биорегуляторных пептидов, у них отсутствовала видоспецифичность, но была выявлена выраженная тканеспецифичность, то есть в данном случае тропность к ткани простаты. Поэтому, обладая значимым системным эффектом, простатические пептиды показали способность воздействовать в наибольшей степени на свой орган-мишень — предстательную железу. В дальнейшем путем ультрафильтрации простатического пептидного комплекса была выделена лечебная форма препарата — Простатилен.

Результаты уже первых экспериментальных исследований выявили у Простатилена многообразие биологических свойств, которые в дальнейшем получили клиническое подтверждение. Были обнаружены противовоспалительное и иммуностропное действие, способность улучшать гемодинамику и реологические свойства крови, а также прямой миотропный эффект [11–16].

Влияние препарата простаты на состояние микроциркуляции обусловлено несколькими факторами. Простатилен оказывает гипокоагуляционное действие, снижает степень агрегации тромбоцитов [10, 11]. В эксперименте назначение Простатилена в течение 1 нед. приводило к значимому удлинению времени свертывания крови и усилению антиагрегационной активности сосудистой стенки [11]. Простатилен препятствует адгезии тромбоцитов при повреждении эндотелия и приводит к уменьшению агрегации тромбоцитов. Простатические пептиды также непосредственно влияют на тромбообразование. Установлено, что частота тромбоза венул у экспериментальных животных и площадь поперечного сечения тромбов при воздействии Простатилена существенно ниже, чем в контрольной группе [11, 12, 17]. Повышение тромборезистентности венул, возможно, связано с влиянием регуляторных пептидов на биосинтез простаглицина в сосудистой стенке [18]. Кроме того, у простатических пептидов обнаружена способность усиливать фибринолитическую активность крови [19]. Таким образом, влияние пептидов простаты на систему гемостаза обусловлено воздействием как

на процессы свертывания крови и фибринолиза, так и на тромбоцитарно-сосудистый механизм. Эти эффекты обуславливают способность Простатилена восстанавливать реологические свойства крови и улучшать микроциркуляцию в пораженных органах. Нормализация гемодинамики является важнейшим фактором успешного лечения воспалительных болезней.

У Простатилена выявлен также прямой противовоспалительный эффект. С одной стороны, он обусловлен способностью Простатилена усиливать синтез антигистаминовых и антисеротониновых антител [13]. Другой возможной причиной противовоспалительного действия экстрактов простаты является предполагаемое наличие в них агентов, подавляющих MCP-1-стимулированную клеточную миграцию. Учитывая, что MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) является одним из основных хемокинов, обеспечивающих миграцию моноцитов/макрофагов, NK-клеток и активированных Т-лимфоцитов в очаг воспаления [20], наличие данного механизма противовоспалительного действия простатических пептидов может иметь большую практическую значимость.

Высокая биологическая активность Простатилена проявляется в способности модулировать метаболические процессы. В эксперименте показано, что введение Простатилена в дозе 0,02 мг в 1 мл физиологического раствора мелким лабораторным животным через день на протяжении трех недель приводило к уменьшению уровня триглицеридов, общего холестерина и мочевой кислоты в сыворотке крови и увеличению содержания серотонина и катехоламинов в семенниках [21–23].

Важное клиническое значение имеет иммуноотропный эффект Простатилена, проявляющийся модулирующим и стимулирующим действием [14, 15]. Установлено, что Простатилен способствует увеличению функциональной активности Т-лимфоцитов, NK-клеток и фагоцитов [15, 24].

У пептидов простаты выявлено прямое миотропное действие на гладкие мышцы мочевого пузыря. Показано, что Простатилен *in vitro* увеличивает базальный тонус и сократительную активность детрузора, повышает амплитуду его фазических сокращений [12, 16]. При этом простатические пептиды вызывают снижение спонтанной сократительной активности детрузора, что, возможно, связано с влиянием пептидов на пейс-

мекерные гладкомышечные клетки мочевого пузыря [16]. Таким образом, Простатилен оказывает регулирующее влияние на детрузор — усиливает сниженную сократительную активность и тормозит повышенную. Этот уникальный эффект Простатилена имеет существенное клиническое значение.

Простатилен обладает целым рядом важных свойств, присущих также другим пептидным биорегуляторам. Одним из них является выраженный геропротекторный эффект. Проведенные исследования показали, что препарат стимулирует рост культур клеток предстательной железы, полученных от молодых и старых животных, демонстрируя высокую тканеспецифичность и селективность молекулярного механизма действия на регенерацию ткани простаты при ее старении. Таким образом, Простатилен оказывает ингибирующее действие на инволютивные процессы в предстательной железе, характерные для преждевременного старения и способствующие развитию возрастной патологии простаты [25, 26].

В настоящее время для лечения урологических заболеваний применяют несколько лекарственных препаратов, относящихся к группе простатических пептидов — Витапрост, Уропрост, Сампрост [27–30], однако именно Простатилен является первым простатическим пептидным биорегулятором, нашедшим широкое применение в практической медицине. В 2020 г. исполняется 30 лет с начала его клинического использования. В начале 1990-х годов были опубликованы первые клинические результаты, показавшие высокую эффективность Простатилена при лечении болезней предстательной железы [31–33]. Впоследствии препарат стали активно и успешно использовать при лечении других урологических болезней [24, 34–36].

## ПРОСТАТИЛЕН В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Широкое применение простатические пептиды нашли при лечении больных хроническим простатитом. Высокая эффективность Простатилена у них связана с влиянием препарата на основные патогенетические механизмы развития простатита. В первую очередь это относится к восстановлению гемодинамики в предстательной железе, но также немаловажно наличие противовоспалительного и иммуноотропного эффектов. Наруше-

нию микроциркуляции и конгестивным процессам в предстательной железе отводится ведущая роль в развитии хронического простатита [37–39]. При этом гемодинамические расстройства имеют важное значение не только в патогенезе хронического абактериального простатита (категория III по классификации NIH), но и острого и хронического бактериального простатита (категория I и II по классификации NIH) [40]. В эксперименте показано, что чаще всего воспаление предстательной железы начинается как асептическое, но почти в четверти случаев воспалительный процесс уже в острой фазе развивается как бактериальный [17]. Причиной развития бактериального простатита является, вероятно, снижение резистентности предстательной железы вследствие конгестивных нарушений, обуславливающих, в том числе, снижение тонуса выводных простатических протоков с возникновением уретро-простатических рефлюксов и ухудшение бактерицидных свойств секрета простаты с последующим ее инфицированием. При изучении эффективности Простатилен на экспериментальных моделях острого и хронического простатита было обнаружено, что введение Простатилена животным в дозе 0,1 мг/100 г массы тела в течение 5–10 сут уменьшало лейкоцитарную инфильтрацию ткани простаты, улучшало функциональную активность эпителия ацинусов и устраняло тромбоз венул. Данный эффект наблюдали как при абактериальной, так и при бактериальной формах простатита [17].

В 1991 г. обнародованы результаты первого масштабного клинического исследования, проведенного под руководством проф. В.Н. Ткачука, посвященного изучению эффективности Простатилена в лечении больных хроническим простатитом. Под наблюдением находились 307 мужчин в возрасте от 18 до 70 лет, которым назначали Простатилен в дозе 5 или 10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 сут. Клиническое улучшение, выразившееся в уменьшении или исчезновении боли и дизурии, улучшении половой функции, наблюдали практически у всех больных, причем у 55,4 % из них оно носило стойкий характер и отмечалось в течение всех 6 мес. наблюдения [31]. Из 230 больных, предъявлявших жалобы на расстройство половой функции, 102 указали на ее полное восстановление, а 96 отметили улучшение. Субъективные данные подтверждались результатами лабораторных и инструментальных исследо-

ваний. Отмечены нормализация размеров и консистенции предстательной железы, уменьшение количества лейкоцитов в моче, эякуляте и секрете простаты, улучшение показателей мочеиспускания. Сходные результаты были получены и другими исследователями, наблюдавшими клиническое улучшение у 95 % пролеченных Простатиленом пациентов [32, 33]. Выявленная в эксперименте и подтвержденная в клинических условиях эффективность позволила пептидам простаты стать одними из основных препаратов для лечения больных с абактериальным и бактериальным простатитом, причем как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими лекарственными средствами.

Проведенное на кафедре урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова исследование показало высокую эффективность сочетанного применения Простатилена и синтетического аналога пептида тимуса (Тимогена) у больных хроническим бактериальным простатитом [41]. Под наблюдением находились 63 пациента, разделенные на 3 группы. Больным 1-й группы назначали Тимоген в дозе 100 мкг/сут, 2-й группы — Простатилен в ректальных суппозиториях по 30 мг ежедневно, и 3-й группы — комбинацию Тимогена и Простатилена в указанных выше дозах. Курс лечения составлял 5 дней. Параллельно все пациенты получали этиотропное лечение в соответствии с результатами антибиотикограммы эксприматов предстательной железы. Наибольшая эффективность отмечена при назначении комбинации пептидных биорегуляторов простаты и тимуса. Продолжительность сохранения клинического эффекта по окончании проведенного лечения у 75 % больных 2-й группы превысила 4 мес., а у 84 % больных 3-й группы — 5 мес. Результаты проведенного исследования позволили сделать заключение, что лучшие клинические результаты при сочетанном применении Простатилена и Тимогена по сравнению с монотерапией каждым из них связаны с более глубоким воздействием на патогенез простатита и показатели иммуногомеостаза.

### **ПРОСТАТИЛЕН В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ**

Воспаление предстательной железы оказывает неблагоприятное действие на параметры спермограммы и мужскую фертильность [42, 43].

В опубликованном R.A. Condorelli и соавт. [44] метаанализе показано, что у больных хроническим бактериальным простатитом отмечается тенденция к снижению концентрации сперматозоидов, уменьшению их жизнеспособности, общей и прогрессивной подвижности, а при хроническом абактериальном простатите/синдроме хронической тазовой боли — к уменьшению объема эякулята, концентрации сперматозоидов, их прогрессивной подвижности и изменению морфологии сперматозоидов, а также снижению концентрации цинка в эякуляте и увеличению в нем количества антиспермальных антител.

Изучению влияния пептидов предстательной железы на репродуктивную функцию больных хроническим простатитом было посвящено несколько клинических исследований. Патогенетическую обоснованность и клиническую эффективность назначения Простатилена подтвердили результаты исследования С.А. Селькова и соавт. [45], которые наблюдали 32 больных хроническим простатитом, осложненным нарушением эректильной и репродуктивной функций. Пациенты контрольной группы получали стандартную терапию, а больным основной группы дополнительно назначали ректальные суппозитории Простатилена 2 раза в сутки в течение 10 дней. После окончания лечения концентрация сперматозоидов у больных, получавших Простатилен, возросла с 35,3 до 44,2 млн/мл (+9 %), а в группе сравнения — с 34,1 до 35,3 млн/мл (+4 %). Также при приеме Простатилена была отмечена более выраженная положительная динамика показателей подвижности сперматозоидов категорий А и В. Количество морфологически нормальных форм выросло в группе Простатилена с 53 до 73 % ( $p < 0,05$ ), в то время как в группе сравнения практически не изменилось. Кроме положительной динамики показателей спермограммы у пациентов, получавших Простатилен, выявлено более выраженное улучшение эректильной функции [45].

С целью повышения эффективности лечения пациентов с нарушениями репродуктивной функции на основе ранее зарегистрированного препарата «Простатилен» (суппозитории ректальные, 30 мг, РУ ЛС-000925 от 31.05.2010) была разработана специальная форма препарата — «Простатилен АЦ» (суппозитории ректальные), в состав которого помимо регуляторных пептидов предстательной железы входит композиция

субстанции L-аргинина (100 мг) и цинка (23 мг) в виде хелатного соединения цинка аргинил глицината (180 мг). Первые результаты экспериментальных исследований с использованием Простатилена АЦ показали весьма обнадеживающие результаты [46]. Мелким лабораторным животным с индуцированным хроническим простатитом назначали Простатилен АЦ в дозе 190 мг/кг массы животного. Препарат вводили через 28 дней от момента инициации воспаления в течение 30 дней в расплавленном виде с помощью атравматического зонда. Результаты исследования показали, что Простатилен АЦ оказывал выраженное органотропное противовоспалительное действие, проявляющееся в уменьшении массы простаты, снижении содержания белка в моче, активности кислой фосфатазы, концентрации церулоплазмينا и С-реактивного белка в сыворотке крови.

Положительные результаты экспериментальных исследований были подтверждены в клинических условиях. В многоцентровом клиническом исследовании под наблюдением находились 98 мужчин в возрасте 25–45 лет с верифицированным диагнозом хронического абактериального простатита и наличием связанных с ним нарушений репродуктивной функции [47]. Назначение больным Простатилена АЦ приводило к уменьшению содержания антиспермальных антител в эякуляте. К окончанию исследования доля пациентов с наличием в эякуляте антиспермальных антител уменьшилась на 22,4 %. Результаты исследования имеют важное практическое значение, поскольку избыточное содержание антиспермальных антител в эякуляте является лабораторным признаком аутоиммунного мужского бесплодия.

В другом исследовании, проведенном на кафедре урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, изучали влияние Простатилена АЦ на степень фрагментации ДНК сперматозоидов [48]. Данное нарушение является особой формой генетического повреждения ДНК мужской гаметы, которое может приводить к проблемам фертильности и эмбрионального развития. Чем выше количество поражений, тем ниже целостность генетического материала и вероятность наступления беременности [49]. Под наблюдением находились 25 больных хроническим абактериальным простатитом, обратившихся по поводу замершей на ранних сроках беременности у супруги (половой партнерши). Больные получали Простатилен АЦ ежедневно

в виде ректальных свечей, на курс 10 свечей, с проведением повторного курса через 20 дней. Степень фрагментации ДНК в сперматозоидах до лечения в среднем составляла  $18,99 \pm 6,87$  %, а после лечения —  $9,76 \pm 4,32$  %. Нарушение целостности ДНК сперматозоидов снижает их оплодотворяющую способность и является одной из основных причин, приводящих к остановке развития и элиминации эмбриона на ранних этапах эмбриогенеза как в естественном репродуктивном цикле, так и при выполнении процедур вспомогательных репродуктивных технологий. Результаты исследования позволили сделать вывод, что Простатилена АЦ при лечении больных хроническим абактериальным простатитом способствует улучшению фертильных свойств эякулята, нормализации фрагментации ДНК сперматозоидов и может быть рекомендован для подготовки к процедурам искусственного оплодотворения. Стойкий положительный эффект Простатилена АЦ у данной категории больных сохранялся в течение 2 мес. с тенденцией к ослаблению к концу 3-го месяца, что позволило рекомендовать проведение повторных курсов лечения через 2 мес. с момента окончания терапии [50]. Результаты исследования О.Б. Жукова и соавт. [51] подтвердили, что Простатилена АЦ можно рассматривать как препарат выбора лечения мужского бесплодия в период плановой подготовки мужчин к применению вспомогательных репродуктивных технологий. При назначении препарата концентрация сперматозоидов в 1 мл возросла на 32,5 %, количество нормальных морфологических форм — на 20 %, доля сперматозоидов с быстрым поступательным движением — на 18 % [51]. В другом исследовании О.Б. Жукова и соавт. [52] было показано, что назначение Простатилена АЦ в течение 20 дней пациентам с хроническим абактериальным простатитом и нарушением репродуктивной функции способствует увеличению доли прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов по сравнению с исходным уровнем на 62 %, уменьшению содержания активных форм кислорода в эякуляте и доли сперматозоидов с фрагментированной ДНК. Отмечено также уменьшение количества лейкоцитов в эякуляте, что авторы связали с противовоспалительным эффектом Простатилена АЦ [52]. Полученные клинические результаты показывают, что применение Простатилена при лечении больных хроническим простатитом и патоспермией является патогенетически обоснованным и клинически эффективным.

## ПРОСТАТИЛЕН В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Важным направлением клинического использования Простатилена является лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Наличие связи между ДГПЖ и хроническим воспалением в предстательной железе (хроническим простатитом) доказано многочисленными исследованиями. Так, ДГПЖ обнаруживают в 2,4 раза чаще у пациентов, у которых ранее был диагностирован хронический простатит [53]. Механизм влияния хронического воспаления на развитие ДГПЖ можно представить следующим образом. При воспалении в ткани простаты образуются инфильтраты, состоящие в основном из Т-клеток и макрофагов. В этих воспалительных инфильтратах продуцируются цитокины (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15 и гамма-интерферон), которые усиливают пролиферацию клеток предстательной железы, в большей степени фибробластов. Граничащие с очагами воспаления клетки простаты по неясным причинам гибнут, и их место занимают участки стромальной гиперплазии [54]. Проллиферацию эпителиальных клеток простаты стимулирует провоспалительный хемокин — хемотаксический белок-1 моноцитов (MCP-1), содержание которого в ткани и секрете простаты при ее гиперплазии увеличивается [55]. Подобное влияние воспаления на пролиферацию ткани простаты связывают с возрастным ослаблением иммунной системы. Наряду с гормональным дисбалансом оно способствует повреждению популяции супрессорных клеток, приводя к постепенной инфильтрации простаты лимфоцитами и запуску каскада событий, ведущих к развитию ДГПЖ.

Патогенетической основой применения Простатилена у больных ДГПЖ является наличие у препарата противовоспалительного, антипролиферативного и иммуномодулирующего эффектов. Кроме того, высказываются предположения, что в составе простатических пептидов имеются субстанции, оказывающие ингибирующее действие на хемокин MCP-1, что также тормозит пролиферацию клеток предстательной железы. Весьма показательными явились результаты экспериментальных исследований с индуцированной ДГПЖ у мелких лабораторных животных, показавшие, что Простатилена в дозе 1 мг/кг предотвращает увеличение массы и объема предстательной железы [56].

В этой связи назначение больным ДГПЖ биорегулирующей терапии Простатиленом представляется патогенетически обоснованным. Проведенные клинические исследования показали высокую эффективность Простатилена при лечении ДГПЖ, что нашло отражение в многочисленных публикациях [36, 57–60]. Наиболее целесообразным является назначение препарата больным ДГПЖ в небольших разовых дозах (5–10 мг на инъекцию или до 30 мг на ректальную свечу) короткими курсами и продолжительностью 5–15 дней с интервалами 3–6 мес. [59]. Об этом свидетельствуют результаты исследования, проведенного в клинике урологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Под наблюдением находились 56 больных ДГПЖ без признаков выраженной инфравезикальной обструкции и показаний к оперативному лечению. Всем пациентам назначали Простатилен в ректальных свечах, содержащих 30 мг препарата и 90 мг димексида, в течение 15 дней по 1 свече на ночь. Курсы лечения повторяли каждые 3 мес. в течение одного года, всего проводили 4 курса. После первого курса лечения все пациенты отметили уменьшение выраженности дизурии. Частота мочеиспускания снизилась с  $9,4 \pm 1,4$  до  $5,3 \pm 1,1$  раз в сутки ( $p < 0,05$ ), объем остаточной мочи в мочевом пузыре сократился более чем в полтора раза, а максимальная скорость потока мочи возросла с  $7,9 \pm 2,5$  до  $17,8 \pm 1,7$  мл/с ( $p < 0,001$ ). Клиническое улучшение подтверждалось достоверным уменьшением суммы баллов по Международной шкале IPSS. Клинические эффекты сохранялись после проведенного лечения до начала следующего курса терапии. Интенсивность обратного развития обструктивной и ирритативной симптоматики была более выражена в ходе первого курса лечения, что связано, по-видимому, с подавлением активного воспаления в предстательной железе в начале терапии. Через 1 год от начала лечения у наблюдаемых больных достоверно увеличилась максимальная скорость мочеиспускания и уменьшился объем остаточной мочи по сравнению с исходными показателями. В течение одного года наблюдения ни у одного из пациентов не зарегистрированы острая задержка мочи, гематурия или увеличение объема остаточной мочи, а также не возникла необходимость оперативного вмешательства. Переносимость лечения была хорошей, связанных с проводимой терапией нежелательных явлений отмечено не было [59]. Результаты данного и ряда

других проведенных исследований свидетельствуют, что эффективность применения Простатилена при лечении больных ДГПЖ зачастую не только не уступает, но и по ряду показателей превосходит результаты использования основных препаратов для лечения ДГПЖ — ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы и альфа-адреноблокаторов [60]. В процессе лечения снижается выраженность симптомов нижних мочевых путей, повышается качество жизни пациентов, улучшается эвакуаторная функция мочевого пузыря, о чем свидетельствует увеличение максимальной скорости потока мочи и уменьшение объема остаточной мочи.

Простатилену свойственно прямое миотропное действие на детрузор, имеющее свои уникальные особенности. В эксперименте показано, что при снижении сократительной активности миоцитов мочевого пузыря Простатилен оказывает стимулирующий эффект, тогда как при наличии непроизвольной активности (гиперактивности) детрузора — способствует ее торможению [16, 34]. Наличие такого разнонаправленного действия препарата связано с основополагающим биологическим свойством регуляторных пептидов — способностью оказывать нормализующее влияние в зависимости от характера патологических изменений органа. Данный эффект имеет важное клиническое значение, поскольку у больных ДГПЖ в стадии компенсации часто выявляют повышение сократительной активности детрузора, клинически проявляющееся гиперактивностью мочевого пузыря, а при снижении компенсаторного потенциала детрузора — его гипоактивностью [61, 62]. В этой связи весьма примечательны результаты применения Простатилена у больных ДГПЖ, способствующего, с одной стороны, снижению выраженности ирритативной симптоматики, а с другой — улучшению оттока мочи из мочевого пузыря. Возможной причиной такого эффекта простатических пептидов, помимо прямого миотропного действия, является влияние на кровоток в мочевом пузыре. Установлено, что при инфравезикальной обструкции наблюдаются признаки ишемии мочевого пузыря, причем независимо от стадии его функциональной компенсации [62–65]. Назначение Простатилена способствует улучшению кровотока в стенке мочевого пузыря, что сопровождается уменьшением выраженности клинической симптоматики.



Способность оказывать регулирующее влияние на миоциты детрузора нашла практическое применение при профилактике и лечении нарушений эвакуаторной функции мочевого пузыря после хирургических вмешательств, проявляющихся острой задержкой мочеиспускания. Назначение Простатилена предупреждало рефлекторную задержку мочи у оперированных пациентов или способствовало восстановлению у них самостоятельного мочеиспускания, что, вероятно, обусловлено усилением сократительной активности детрузора [34, 66].

### ПРОСТАТИЛЕН В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Терапевтические возможности Простатилена были использованы при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевого пузыря. Клиническому применению препарата предшествовало экспериментальное подтверждение его эффективности. На модели хронического пиелонефрита у мелких лабораторных животных под влиянием Простатилена в дозе 0,1 мг на 100 г массы тела отмечено исчезновение или резкое уменьшение выраженности лабораторных и морфологических признаков хронического воспаления в почке. Результаты монотерапии экспериментального хронического пиелонефрита Простатиленом не уступали таковым при назначении этиотропной терапии [19]. Проведенные клинические исследования показали, что включение Простатилена в комплексную терапию больных хроническим пиелонефритом в фазе латентного воспаления в дозе 5 мг ежедневно внутримышечно в течение 5 дней способствовало уменьшению активности воспалительного процесса в почке, в том числе у тех пациентов, у которых предшествующая антибактериальная терапия не привела к положительным результатам. При назначении Простатилена пациентам с хроническим пиелонефритом происходила нормализация показателей гемокоагуляции, усиление фибринолитической активности крови, улучшение ее реологических свойств, что способствовало восстановлению микроциркуляции в почке [19, 24]. Иммунотропное действие Простатилена выразилось в увеличении количества лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup> и CD2<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>, повышении значений

показателя РТМЛ с КонА (реакции торможения миграции лимфоцитов с конканавалином А), свидетельствующее о возрастании функциональной активности Т-лимфоцитов, увеличении содержания и нормализации соотношения субпопуляций В-лимфоцитов. Важным индикатором иммуномодулирующего эффекта Простатилена было изменение соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Сниженное у пациентов с первичным пиелонефритом до  $1,02 \pm 0,11$  после проведенного курса лечения значение показателя достигало  $1,52 \pm 0,21$  ( $p < 0,05$ ), а со вторичным пиелонефритом соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> увеличивалось с  $1,06 \pm 0,12$  до  $1,39 \pm 0,18$  ( $p < 0,05$ ) [24]. Выявлена способность Простатилена усиливать метаболическую активность фагоцитов — отмечено достоверное повышение значений НСТ-теста (теста с нитросиним тетразолием), что указывало на способность препарата повышать функциональную активность и резервные возможности кислородзависимых ферментных систем фагоцитов [15]. Таким образом, терапевтический эффект Простатилена у больных хроническим пиелонефритом обусловлен, главным образом, улучшением почечного кровотока и наличием значимого иммунотропного действия. Полученные сведения послужили основанием рекомендовать включение Простатилена в состав комплексной терапии больных хроническим пиелонефритом при подготовке к проведению плановых хирургических вмешательств, в том числе дистанционной литотрипсии [19, 24].

На экспериментальной модели острого цистита у мелких лабораторных животных показано отчетливое противовоспалительное действие Простатилена [35]. Препарат вводили в дозе 0,1 мг на 100 г массы тела животного один раз в сутки в течение 10 дней. Лечение Простатиленом в эксперименте дало результат, сопоставимый по лабораторным и морфологическим показателям с таковыми при лечении антибактериальным препаратом. В клинических условиях эффективность Простатилена изучена при лечении женщин с неосложненным острым циститом, которым его назначали в суппозиториях интравагинально по одной на ночь в течение 5 сут. Результаты терапии Простатиленом не уступали результатам применения антибактериальных препаратов. Возможность отказаться от антибиотиков была ранее показана в исследовании с применением фитопрепаратов [67] и представляется весьма важной, особенно

в связи с тенденцией к повышению устойчивости уропатогенов к антибактериальным препаратам. В основе лечебного эффекта простатилена при лечении цистита лежат противовоспалительное действие и способность улучшать микроциркуляцию в стенке мочевого пузыря, существенно страдающую у таких больных [35, 68].

## ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ПРОСТАТИЛЕНА

Результаты клинических исследований подтверждают высокую эффективность и патогенетическую обоснованность применения Простатилена в лечении больных урологического профиля. Весьма важным с точки зрения безопасности лечения представляется тот факт, что, несмотря на свою высокую биологическую активность, пептиды предстательной железы не оказывают какого-либо побочного влияния на структуру и функции органов и систем организма и не обладают мутагенным эффектом [69].

Эффективность и безопасность клинического применения Простатилена непосредственно связана с особенностями его производства. Технология создания Простатилена включает в себя принцип последовательной фильтрации исходной биологической фракции с микронным рейтингом 13 кДа для конечного фильтра. Это позволяет отсекал пептиды с молекулярной массой выше данного значения. Отсутствие высокомолекулярных соединений в составе Простатилена способствует хорошей переносимости лечения. Это связано как со снижением риска развития аллергических реакций при использовании пептидной фракции с низкой молекулярной массой, так и с обеспечением прионной безопасности. Известно, что молекулярная масса нормальной формы прионного белка 33–35 кДа, а патогенной формы — 27–30 кДа [70]. Несмотря на то что ткань предстательной железы относится к «тканям с отсутствующим риском прионного заражения» (категории IC), нельзя полностью исключать риск контаминации сырья, поэтому фильтрация является дополнительной мерой обеспечения безопасности и предотвращения развития прионных заболеваний.

Низкая молекулярная масса входящих в состав Простатилена пептидных фракций способствует увеличению биодоступности трансректальных лекарственных форм препарата, что повышает его

клиническую эффективность. При использовании ректальных суппозиторий для всасывания лекарственного вещества существует несколько преград: апикальная мембрана, тело клетки и плотные межклеточные контакты. Способность преодолевать эти преграды определяется коэффициентом разделения, то есть отношением концентраций вещества в двух фазах, зарядом, гидро- и липофильностью молекулы, способностью образовывать водородные связи, а также молекулярной массой [71]. Чем меньше коэффициент разделения и больше молекулярная масса, тем хуже абсорбция вещества. Наличие заряда и способности образовывать водородные связи также снижают абсорбцию лекарственного препарата [72]. Гидрофильность пептидов негативно сказывается на их проникающей способности и биодоступности [73]. Показано, в частности, что только небольшие молекулы (менее 0,075–0,100 кДа) могут достаточно быстро диффундировать через клетки слизистой [73], в отличие от пептидов, даже небольших по размеру. Это связано с тем, что в слизистой прямой кишки всасывание веществ возможно только трансцеллюлярным или парацеллюлярным путями при помощи пассивного транспорта через саму клетку или через межклеточные пространства. У взрослого человека активный транспорт и пиноцитозный тип всасывания, а также пептидазная активность в этой части желудочно-кишечного тракта минимальны или вообще отсутствуют [74]. Гидрофильная природа пептидов и размер их молекул не позволяют им проникать в энтероциты без помощи вспомогательных веществ. Поэтому с целью улучшения биодоступности применяются так называемые энхансеры — усилители проницаемости клеток слизистой прямой кишки, которые улучшают показатель текучести клеточных мембран, увеличивают размеры межклеточного пространства, уменьшают вязкость слоя слизи, прилегающего к слизистой оболочке прямой кишки, увеличивают проникновение воды [72]. В составе ректальных свечей «Простатилен» в качестве энхансера выступает димексид, усиливающий пентрацию за счет увеличения проницаемости клеточных мембран [75].

Таким образом, технология производства препарата «Простатилен» обеспечивает ему важные преимущества в отношении биодоступности. Эти преимущества обусловлены двумя важными факторами. Во-первых, наличием димексида

в составе суппозитория Простатилен 30 и 50 мг, который выступает в качестве энхансера для усиления пенетрации простатических пептидов через стенку кишки. Кроме того, димексид сам по себе обладает противовоспалительным эффектом. Во-вторых, повышению клинической эффективности Простатилена способствует то, что он состоит из низкомолекулярной белково-пептидной фракции биологически активных регуляторных белков, а не крупных физиологически неактивных белков соединительной ткани и клеточных мембран. В состав ректальных суппозитория Простатилена АЦ помимо простатических пептидов входят вещества, влияющие на мужскую репродуктивную функцию — цинк и аргинин.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований подтверждают патогенетическую обоснованность использования Простатилена при лечении больных урологического профиля. Технология производства препарата обеспечивает получение пептидной низкомолекулярной активной субстанции, благодаря чему достигаются высокие биодоступность, эффективность и безопасность его применения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Фармакопея России. Pharmacopoea Rossica. – СПб.: Альфарет, 2017. – 158с. [Farmakopeya Rossii. Pharmacopoea Rossica. Saint Petersburg: Al'faret, 2017. 158 p. (In Russ.)].
2. Prokopov IA, Kovaleva EL, Minaeva ED, et al. Animal-derived medicinal products in Russia: Current nomenclature and specific aspects of quality control. *J Ethnopharmacol.* 2019;240:111933. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111933>.
3. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем — цитомедины // Успехи современной биологии. – 1983. – Т. 96. – № 3. – С. 339–352. [Morozov VG, Khavinson VKh. Novyy klass biologicheskikh regulyatorov mnogokletochnykh sistem – tsitomediny. *Usp Sovrem Biol.* 1983;96(3):339-352. (In Russ.)]
4. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Кожемякин А.Л. Цитомедины // Вопросы медицинской химии. – 1982. – Т. 28. – № 4. – С. 114–118. [Morozov VG, Khavinson VKh, Kozhemyakin AL. Tsitomediny. *Vopr Med Khim.* 1982;28(4):114-118. (In Russ.)]
5. Ашмарин И.П. Малые пептиды в норме и при патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1982. – Т. 26. – № 4. – С. 13–27. [Ashmarin IP. Malye peptidy v norme i pri patologii. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 1982;26(4):13-27. (In Russ.)]
6. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины и их роль в регуляции физиологических функций // Успехи современной биологии. – 1995. – Т. 115. – № 3. – С. 353–367. [Kuznik BI, Morozov VG, Khavinson VKh. Tsitomediny i ikh rol' v regulyatsii fiziologicheskikh funktsiy. *Usp Sovrem Biol.* 1995;115(3):353-367. (In Russ.)]
7. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Ашмарин И.П. Пептидергическая регуляция гомеостаза // Успехи современной биологии. – 2002. – Т. 122. – № 2. – С. 190–192. [Khavinson VKh, Kvetnoy IM, Ashmarin IP. Peptidergicheskaya regulyatsiya gomeostaza. *Usp Sovrem Biol.* 2002;122(2):190-192. (In Russ.)]
8. Федорева Л.И., Киреев И.И., Хавинсон В.Х., Ванюшин Б.Ф. Проникновение коротких флуоресцентно-меченых пептидов в ядро в клетках HeLa и специфическое взаимодействие пептидов с дезоксирибоолигонуклеотидами и ДНК *in vitro* // Биохимия. – 2011. – Т. 76. – № 11. – С. 1505–1516. [Fedoreeva LI, Kireev II, Havinson VH, Vanjushin BF. Penetration of short fluorescence-labeled peptides into the nucleus in HELA cells and *in vitro* specific interaction of the peptides with deoxyribooligonucleotides and DNA. *Biokhimiia.* 2011;76(11):1505-1516. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0006297911110022>.
9. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. 35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22. – № 1. – С. 11–23 [Havinson VKh, Anisimov VN. 35-year experience in study of peptide regulation of aging. *Adv Gerontol.* 2009;22(1):11-23. (In Russ.)]
10. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Кузник Б.И., и др. Влияние полипептидов предстательной железы на систему гемостаза // Фармакология и токсикология. – 1985. – Т. 48. – № 5. – С. 69–71. [Khavinson VKh, Morozov VG, Kuznik BI, et al. Effect of polypeptides from the prostate on the hemostasis system. *Farmakol Toksikol.* 1985;48(5):69-71. (In Russ.)]
11. Петрищев Н.Н., Михайлова Н.А., Горбачев А.Г., и др. Влияние комплекса полипептидов, выделенных из предстательной железы животных, на тромбообразование // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1991. – Т. 35. – № 4. – С. 5–6. [Petrishchev NN, Mikhaylova NA, Gorbachev AG, et al. Vliyanie kompleksa polipeptidov, vydelennykh iz predstatel'noy zhelezy zhivotnykh, na tromboobrazovanie. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 1991;35(4):5-6. (In Russ.)]
12. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В., Хавинсон В.Х. Введение в биорегулирующую терапию при урологических болезнях. – СПб.: Наука, 1996. – 93 с. [Al'-Shukri SKh, Gorbachev AG, Kuz'min IV, Khavinson VKh. Vvedenie v bioreguliruyushchuyu terapiyu pri urologicheskikh boleznyakh. Saint Petersburg: Nauka; 1996. 93 p. (In Russ.)]
13. Юшков В.В., Хавинсон В.Х. Выявление и анализ противовоспалительной активности иммуномодуляторов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1993. – Т. 37. – № 2. – С. 11–13. [Yushkov VV, Khavinson VKh. Vyyavlenie i analiz protivovospalitel'noy aktivnosti immunomodulyatorov // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. – 1993. – Т. 37. – № 2. – С. 11–13. (In Russ.)]

- i analiz protivovospalitel'noy aktivnosti immunomodulyatorov. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 1993;37(2):11-13. (In Russ.)]
14. Горбачев А.Г., Напалков П.Н., Тотолян А.А., Хавинсон В.Х. Влияние полипептидного препарата из предстательной железы (простатилен) на показатели иммунного статуса больных хроническим простатитом / Сб. тезисов IV Всесоюзного съезда урологов; Москва, 10–12 октября 1990 г. – М., 1990. С. 261–262. [Gorbachev AG, Napalkov PN, Totolyan AA, Khavinson VK. Vliyanie polipeptidnogo preparata iz predstatel'noy zhelezy (prostatilen) na pokazateli immunnogo statusa bol'nykh khronicheskim prostatitom. In: Proceedings of the 4<sup>th</sup> All-Union Congress of urologists; Moscow, 10-12 Oct 1990. Moscow; 1990. P. 261-262. (In Russ.)]
  15. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В. Влияние простатилена на метаболическую активность фагоцитов у больных хроническим пиелонефритом // Казанский медицинский журнал. – 1996. – Т. 77. – № 3. – С. 200–201. [Al'-Shukri SKh, Gorbachev AG, Kuz'min IV. Vliyanie prostatilena na metabolicheskuyu aktivnost' fagotsitov u bol'nykh khronicheskim pielonefritom. *Kazan Med Zh.* 1996;77(3):200-201. (In Russ.)]
  16. Барабанова В.В., Горбачев А.Г., Парастаева М.М., Хавинсон В.Х. Влияние пептидов предстательной железы на сократительную активность гладкомышечных клеток мочевого пузыря // Физиологический журнал имени И.М. Сеченова. – 1993. – Т. 79. – № 2. – С. 90–96. [Barabanova VV, Gorbachev AG, Parastaeva MM, Khavinson VKh. Vliyanie peptidov predstatel'noy zhelezy na sokratitel'nyuyu aktivnost' gladkomyshechnykh kletok mochevogo puzyrya. *Fiziol Zh Im I M Sechenova.* 1993;79(2):90-96. (In Russ.)]
  17. Горбачев А.Г., Тюрин А.Г. Лечение острого и хронического простатита пептидным препаратом из предстательной железы в эксперименте // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5. – № 4. – С. 20–26. [Gorbachev AG, Tyurin AG. The treatment of acute and chronic prostatitis in experiment by peptides of the prostate gland. *Urologicheskie vedomosti.* 2015;5(4):20-26. (In Russ.)]. <https://journals.eco-vector.com/uroved/article/view/2879>.
  18. Аль-Шукри С.Х., Петрищев Н.Н., Горбачев А.Г. Влияние простатилена на показатели гемостаза при хроническом простатите (клинико-экспериментальное исследование) // Урология и нефрология. – 1997. – № 3. – С. 38–41. [Al'-Shukri SKh, Petrishchev NN, Gorbachev AG. Vliyanie prostatilena na pokazateli gemostaza pri khronicheskom prostatite (kliniko-eksperimental'noe issledovanie). *Urol Nefrol (Mosk).* 1997;(3):38-41. (In Russ.)]
  19. Кузьмин И.В. Простатилен в лечении хронического пиелонефрита (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1996. [Kuz'min IV. Prostatilen v lechenii khronicheskogo pielonefrita (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie). [dissertation] Saint Petersburg; 1996. (In Russ.)]
  20. Mukaida N. Interleukin-8 (IL-8) and monocyte chemotactic and activating factor (MCAF/MCP-1), chemokines essentially involved in inflammatory and immune reactions. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1998;9(1):9-23. [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(97\)00022-1](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(97)00022-1).
  21. Кляшева Р.И., Сергеева В.Е., Ключкова Е.А. Влияние простатилена на содержание триглицеридов в сыворотке крови и катехоламинов в семенниках крыс // Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика. – 2013. – № 3. – С. 45–50. [Klyasheva RI, Sergeeva VE, Klochkova EA. Vliyanie prostatilena na sodержanie triglitseridov v syvorotke krovi i katekholaminov v semennikakh krys. *Aktual'nye napravleniya nauchnykh issledovaniy XXI veka: teoriya i praktika.* 2013;(3):45-50. (In Russ.)]
  22. Кляшева Р.И., Сергеева В.Е., Ключкова Е.А. Исследование влияния простатилена на содержание общего холестерина в сыворотке крови и серотонина в семенниках // Вестник Чувашского университета. – 2014. – № 2. – С. 266–269. [Klyasheva RI, Sergeeva VE, Klochkova EA. Investigation influence of prostatilen on the content of total cholesterol in serum and serotonin rat testis. *Vestnik Chuvashskogo universiteta.* 2014;(2):266-269. (In Russ.)]
  23. Кляшева Р.И., Сергеева В.Е., Ключкова Е.А. Исследование влияния простатилена на содержание мочевого кислоты в сыворотке крови и гистамина в семенниках крыс // Acta Medica Eurasica. – 2015. – № 1. – С. 1–5. [Klyasheva RI, Sergeeva VE, Klochkova EA. Studying prostatilen's influence on the content of uric acid in blood serum and gistamin in rat's testes. *Acta Medica Eurasica.* 2015;(1):1-5. (In Russ.)]
  24. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В. Биорегулирующая терапия больных хроническим пиелонефритом // Урология и нефрология. – 1997. – № 4. – С. 6–8. [Al'-Shukri SKh, Gorbachev AG, Kuz'min IV. Bioreguliruyushchaya terapiya bol'nykh khronicheskim pielonefritom. *Urol Nefrol (Mosk).* 1997;(4):6-8. (In Russ.)]
  25. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы — новый класс геропротекторов. Сообщение 1. Результаты экспериментальных исследований // Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25. – № 4. – С. 696–708. [Khavinson VKh, Kuznik BI, Ryzhak GA. Peptide bioregulators: the new class of geroprotectors. Message 1. Experimental studies results. *Adv Gerontol.* 2012;25(4):696-708. (In Russ.)]
  26. Рыжак А.П., Чалисова Н.И., Линькова Н.С., и др. Влияние полипептидов на регенерацию клеток в культуре разных тканей молодых и старых крыс // Успехи геронтологии. – 2015. – Т. 28. – № 1. – С. 97–103. [Ryzhak AP, Chalisova NI, Lin'kova NS, et al. Polypeptides influence on tissue cell cultures regeneration of various age rats. *Adv Gerontol.* 2015;28(1):97-103. (In Russ.)]
  27. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Лукина Е.Е. Применение комплекса пептидов предстательной железы упрост у больных

- с нарушением оттока мочи из мочевого пузыря // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 3. – С. 80–84. [Al'-Shukri SKh, Kuz'min IV, Lukina EE. Uroprost peptide complex in treatment of patients with voiding disturbances. *Experimental & clinical urology*. 2010;(3):80-84. (In Russ.)]
28. Учваткин Г.В., Татаринцева М.Б. Простатические пептиды в лечении заболеваний предстательной железы // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7. – № 3. – С. 44–48. [Uchvatkin GV, Tatarintseva MB. The use of prostatic peptides in the treatment of prostate diseases. *Urologicheskie vedomosti*. 2017;7(3):44-48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved7344-48>.
29. Кузьмин И.В., Шабудина Н.О., Аль-Шукри С.Х. Пептиды предстательной железы в лечении больных с симптомами нижних мочевых путей вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 18. – С. 16–22. [Kuz'min IV, Shabudina NO, Al'-Shukri SKh. Prostatic peptides in treatment of patients with lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(18):16-22. (In Russ.)]
30. Кузьмин И.В. Витапрост-форте в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: патогенетические основы и клинические результаты // Урология. – 2019. – № 4. – С. 141–147. [Kuz'min IV. Vitaprost forte in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: pathogenetic basics and clinical results. *Urologiia*. 2019;(4):141-147. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.4.141-147>.
31. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Хавинсон В.Х. Применение простатилена при лечении больных хроническим простатитом // Урология и нефрология. – 1991. – № 6. – С. 40–43. [Tkachuk VN, Gorbachev AG, Khavinson VKh. Primenenie prostatilena pri lechenii bol'nykh khronicheskim prostatitom. *Urol Nefrol (Mosk)*. 1991;(6):40-43. (In Russ.)]
32. Возианов А.Ф., Горпинченко И.И., Бойко Н.И., и др. Применение простатилена при лечении больных с заболеваниями предстательной железы // Урология и нефрология. – 1991. – № 6. – С. 43–46. [Voizianov AF, Gorpichenko II, Boyko NI, et al. Primenenie prostatilena pri lechenii bol'nykh s zabolevaniyami predstatel'noy zhelezy. *Urol Nefrol (Mosk)*. 1991;(6):43-46. (In Russ.)].
33. Борисенко К.К., Хилинский М.М., Малышев А.М., Медведева И.И. Опыт применения простатилена в терапии хронического простатита // Вестник дерматологии и венерологии. – 1991. – № 8. – С. 47–50. [Borisenko KK, Khilinskiy MM, Malyshev AM, Medvedeva II. Opyt primeneniya prostatilena v terapii khronicheskogo prostatita. *Vestn Dermatol Venerol*. 1991;(8):47-50. (In Russ.)]
34. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Айвазян И.А., и др. Влияние простатилена на функциональную активность гладкомышечных органов у хирургических больных (клинико-экспериментальное исследование) // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 1999. – № 1. – С. 47–49. [Al'-Shukri SK, Gorbachev AG, Ayvazyan IA, et al. Vliyanie prostatilena na funktsional'nyu aktivnost' gladkomyshechnykh organov u khirurgicheskikh bol'nykh (kliniko-eksperimental'noe issledovanie). *Khirurgiia (Mosk)*. 1999;(1):47-49. (In Russ.)]
35. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю. Эффективность простатилена при остром цистите (экспериментально-клиническое исследование) // Нефрология. – 2009. – Т. 13. – № 2. – С. 92–95. [Al'-Shukri SH, Gorbachev AG, Borovets SY. The effectiveness of prostatilen in acute cystitis (clinical and experimental investigation). *Nephrology*. 2009;13(2):92-95. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2009-13-2-92-95>.
36. Аль-Шукри С.Х., Бобков Ю.А., Горбачев А.Г., и др. Наш опыт применения простатилена в урологии // Урология. – 2003. – № 6. – С. 32–36. [Al'-Shukri SKh, Bobkov YuA, Gorbachev AG, et al. Use of prostatilen in urology. *Urologiia*. 2003;(6):32-36. (In Russ.)]
37. Коган М.И., Белоусов И.И., Болоцков А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите // Урология. – 2011. – № 3. – С. 22–28. [Kogan MI, Belousov II, Bolotskov AS. Arterial blood flow in the prostate in the syndrome of chronic pelvic pain / chronic prostatitis. *Urologiia*. 2011;(3):22-28. (In Russ.)]
38. Цуканов А.Ю., Ляшев Р.В. Нарушение венозного кровотока как причина хронического абактериального простатита (синдрома хронической тазовой боли) // Урология. – 2014. – № 4. – С. 33–38. [Tsukanov AY, Lyashev RV. Disorders of venous blood flow as a cause of chronic abacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome). *Urologiia*. 2014;(4):37-42. (In Russ.)]
39. Крупин В.Н., Крупин А.В., Белова А.Н., Нашивочникова Н.А. Состояние гемодинамики предстательной железы у больных с миофасциальным болевым синдромом // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7. – № 4. – С. 39–43. [Krupin VN, Krupin AV, Belova AN, Nashivochnikova NA. The state of prostate hemodynamics in patients with myofascial pain syndrome. *Urologicheskie vedomosti*. 2017;7(4):39-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved7439-43>.
40. Крупин В.Н., Крупин А.В., Нашивочникова Н.А. Оценка кровотока в предстательной железе у больных хроническим бактериальным простатитом // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7. – № 3. – С. 38–43. [Krupin VN, Krupin AV, Nashivochnikova NA. Evaluation of blood flow in prostate in patients with chronic bacterial prostatitis. *Urologicheskie vedomosti*. 2017;(3):38-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved7338-43>.
41. Горбачев А.Г., Боровец С.Ю., Аль-Шукри С.Х., Рыбалов М.А. Эффективность сочетанной биорегулирующей терапии (простатилена и тимогена) у больных с инфекционным хроническим простатитом // Нефрология. – 2015. – Т. 19. – № 6. – С. 49–52. [Gorbachev AG, Borovets SYu, Al'-Shukri SKh, Rybalov MA.

- The efficacy of combined bioregulatory treatment (prostatilen + timogen) in patients with infectious chronic prostatitis. *Nephrology*. 2015;19(6):49-52. (In Russ.)
42. Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nat Rev Urol*. 2016;13(7):379-386. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.89>.
  43. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на показатели эякулята у больных хроническим простатитом // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5. – № 4. – С. 8–12. [Al'-Shukri SKh, Kuz'min IV, Slesarevskaya MN, Sokolov AV. The effect of low-intensity laser radiation on semen parameters in patients with chronic prostatitis. *Urologicheskie vedomosti*. 2015;5(4):8-12. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved> 548-12.
  44. Condorelli RA, Russo GI, Calogero AE, et al. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(11):1209-1218. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0684-0>.
  45. Сельков С.А., Петленко С.В., Селькова М.С. Применение препарата простатилена в комплексной терапии хронического простатита, ассоциированного с половыми и репродуктивными нарушениями // Андрология и генитальная хирургия. – 2012. – Т. 13. – № 3. – С. 93–96. [Sel'kov SA, Petlenko SV, Sel'kova MS. Use of prostatilene in the combination therapy of chronic prostatitis associated with sexual and reproductive disorders. *Andrology and genital surgery journal*. 2012;13(3):93-96. (In Russ.)]
  46. Саватеева-Любимова Т.Н., Сивак К.В., Малинин В.В. Влияние суппозитория Простатилена АЦ на течение экспериментального простатита // Урология. – 2012. – № 4. – С. 50–54. [Savateeva-Lyubimova TN, Sivak KV, Malinin VV. Effect of Prostatilen® AC suppositories on course of experimental prostatitis. *Urologija*. 2012;(4):50-54. (In Russ.)]
  47. Аль-Шукри С.Х., Петленко С.В., Боровец С.Ю., и др. Влияние препаратов Простатилена® АЦ и Простатилена® на уровень антиспермальных антител в эякуляте при лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т. 17. – № 1. – С. 38–41. [Al'-Shukri SKh, Petlenko SV, Borovets SYu, et al. Effect of Prostatilene® AC and Prostatilene® on the ejaculate level of antisperm antibodies in the treatment of patients with chronic abacterial prostatitis and concomitant reproductive dysfunctions. *Andrology and genital surgery journal*. 2016;17(1):38-41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-1-40-43>.
  48. Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х. Влияние препарата Простатилена® АЦ на фрагментацию ДНК сперматозоидов при лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Т. 18. – № 3. – С. 54–58. [Borovets SYu, Rybalov MA, Gorbachev AG, Al'-Shukri SKh. Effect of Prostatilene AC on sperm DNA fragmentation in treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis and concomitant reproductive disorders. *Andrology and genital surgery journal*. 2017;18(3):54-58. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-3-54-58>.
  49. Боровец С.Ю., Егорова В.А., Гзгзян А.М., Аль-Шукри С.Х. Фрагментация ДНК сперматозоидов: клиническая значимость, причины, методы оценки и коррекции // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 173–180. [Borovets SYu, Egorova VA, Gzgzyan AM, Al'-Shukri SKh. Fragmentation of sperm DNA: clinical significance, reasons, methods of evaluation and correction. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2020;10(2):173-180. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved102173-180>.
  50. Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г., и др. Отдаленные результаты лечения препаратом Простатилена® АЦ больных хроническим абактериальным простатитом с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов // Андрология и генитальная хирургия. – 2018. – Т. 19. – № 2. – С. 52–57. [Borovets SYu, Rybalov MA, Gorbachev AG, et al. Long-term results of treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis and increased level of sperm DNA fragmentation with the Prostatilene® AC drug. *Andrology and genital surgery journal*. 2018;19(2):52-57. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-2-52-57>.
  51. Жуков О.Б., Евдокимов В.В., Брагина Е.Е. Улучшение качества жизни и морфофункциональных характеристик сперматозоидов у мужчин с хроническим абактериальным простатитом и программы прегравидарной подготовки к отцовству // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Т. 18. – № 1. – С. 102–108. [Zhukov OB, Evdokimov VV, Bragina EE. Improvement of life quality and morphofunctional characteristics of spermatozoa in men with chronic nonbacterial prostatitis and programs of preconception preparation to fatherhood. *Andrology and genital surgery journal*. 2017;18(1):102-108. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-1-102-108>.
  52. Жуков О.Б., Брагина Е.Е., Левина А.В., и др. Сравнение эффективности препаратов, содержащих комбинацию аргинина и цинка, в лечении мужского бесплодия // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. – Т. 21. – № 2. – С. 26–35. [Zhukov OB, Bragina EE, Levina AV, et al. Comparison of the effectiveness of medications containing a combination of zinc and arginine for treatment of male infertility. *Andrology and genital surgery journal*. 2020;21(2):26-35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2020-21-2-26-35>.
  53. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, et al. Longitudinal association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2008;71(3):475-479; discussion 479. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.11.155>.

54. Kramer G, Marberger M. Could Inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr Opin Urol*. 2006;16(1):25-29.
55. Fujita K, Ewing CM, Getzenberg RH, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) is associated with prostatic growth dysregulation and benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2010;70(5):473-481. <https://doi.org/10.1002/pros.21081>.
56. Белостоцкая Л.И., Никитченко Ю.В., Гомон О.Н., и др. Влияние биологически активных веществ животного и растительного происхождения на прооксидантно-антиоксидантный баланс при экспериментальной гиперплазии предстательной железы у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69. – № 4. – С. 66–68. [Belostotskaya LI, Nikitchenko YV, Gomon ON, et al. Influence of biologically active substances of animal and plant origin on prooxidant – antioxidant balance in rats with experimental prostatic hyperplasia. *Eksp Klin Farmakol*. 2006;69(4):66-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2006-69-4-66-68>.
57. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю., и др. Лечение больных аденомой предстательной железы простатиленом // Урология. – 2006. – № 6. – С. 22–25. [Al'-Shukri SKh, Gorbachev AG, Borovets SYu, et al. Prostatilen treatment of prostatic adenoma. *Urologiia*. 2006;(6):22-25. (In Russ.)]
58. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю., и др. Влияние простатилена на расстройства мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Урология. – 2005. – № 5. – С. 25–26. [Al'-Shukri SKh, Gorbachev AG, Borovets SYu, et al. Prostatilen effects on voiding disorders in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urologiia*. 2005;(5):25-26. (In Russ.)]
59. Боровец С.Ю., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х., Рыбалов М.А. К патогенетическому обоснованию курсового лечения пептидными биорегуляторами больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Нефрология. – 2015. – Т. 19. – № 4. – С. 108–111. [Borovets SYu, Gorbachev AG, Al'-Shukri SKh, Rybalov MA. To pathogenetic substantiation of peptide bioregulators treatment courses in patients with benign prostatic hyperplasia. *Nephrology*. 2015;19(4):108-111. (In Russ.)]
60. Сорока И.В., Петленко С.В. Клинико-лабораторная эффективность монотерапии препаратом «Простатилен» (Prostatilenum) доброкачественной гиперплазии предстательной железы с синдромом нижних мочевыводящих путей // Медицинские новости. – 2012. – № 5. – С. 59–61. [Soroka IV, Petlenko SV. Clinical laboratory efficacy of Prostatilene (Prostatilenum) monotherapy of benign prostatic hyperplasia with lower urinary tract syndrome. *Meditsinskie novosti*. 2012;(5):59-61. (In Russ.)]
61. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., и др. Уродинамические исследования в диагностике инфравезикальной обструкции у мужчин // Урология и нефрология. – 1998. – № 6. – С. 27–29. [Al'-Shukri SKh, Tkachuk VN, Gorbachev AG, et al. Urodinamicheskie issledovaniya v diagnostike infravezikal'noy obstruktsii u muzhchin. *Urol Nefrol (Mosk)*. 1998;(6):27-29. (In Russ.)]
62. Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э., Кузьмин И.В. Снижение сократимости мочевого пузыря у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Урологические ведомости. – 2011. – Т. 1. – № 1. – С. 3–8. [Al'-Shukri SKh, Amdiy RE, Kuz'min IV. Decrease of urinary bladder contractility in patients with benign prostate hyperplasia. *Urologicheskie vedomosti*. 2011;1(1):3-8. (In Russ.)]
63. Azadzi KM, Tarcan T, Kozlowski R, et al. Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder. *J Urol*. 1999;162(5):1768-1778.
64. Кузьмин И.В., Борискин А.Г., Слесаревская М.Н., Лукина Е.Е. Состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у больных с гиперактивностью мочевого пузыря // Нефрология. – 2008. – Т. 12. – № 2. – С. 70–74. [Kuz'min IV, Boriskin AG, Slesarevskaya MN, Lukina EE. The state of microcirculation in the urinary bladder wall in patients with hyperactivity of the urinary bladder. *Nephrology*. 2008;12(2):70-74. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2008-12-2-70-74>.
65. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Борискин А.Г., и др. Коррекция нарушений микроциркуляции у больных с гиперактивностью мочевого пузыря // Нефрология. – 2011. – Т. 15. – № 1. – С. 58–64. [Al'-Shukri SKh, Kuz'min IV, Boriskin AG, et al. Correction of microcirculatory disorders in patients with overactive bladder. *Nephrology*. 2011;15(1):58-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2011-15-1-58-64>.
66. Яицкий Н.А., Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Айвазян И.А. Лечение острой рефлекторной задержки мочи после операций в области сфинктера прямой кишки // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1996. – Т. 155. – № 6. – С. 80–81. [Yaitskiy NA, Al'-Shukri SKh, Gorbachev AG, Ayvazyan IA. A correlation between the duration of post-injectational abscesses and biological features of the microorganisms responsible for them. *Vestn Khir Im II Grek*. 1996;155(6):80-81. (In Russ.)]
67. Амдий Р.Э., Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., и др. Опыт применения канефрона при лечении острого неосложненного цистита у женщин // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6. – № 2. – С. 16–22. [Amdiy RE, Al'-Shukri SKh, Kuz'min IV, et al. Use of Kanefron in treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Urologicheskie vedomosti*. 2016;6(2):16-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/uroved6216-22>.
68. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Жарких А.В., Шабудина Н.О. Оценка состояния микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с хроническим рецидивирующим циститом // Урологические ведомости. – 2012. – Т. 2. – № 2. – С. 26–31. [Slesarevskaya MN, Kuz'min IV, Zharkikh AV, Shabudina NO. Assessment of microcirculation's condition of the bladder wall

- at women with chronic recurrent cystitis. *Urologicheskie vedomosti*. 2012;2(2):26-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/uroved2226-31>.
69. Михеев В.С., Болонина В.П., Горбачев А.Г. Модификация мутагенности лекарственных препаратов путем их иммобилизации: Эффект иммобилизации простатилена в поливиниловом спирте у мышей // Генетика. – 1992. – Т. 28. – № 8. – С. 80–84. [Mikheev VS, Bolonina VP, Gorbachev AG. Modifikatsiya mutagennosti lekarstvennykh preparatov putem ikh immobilizatsii: Effekt immobilizatsii prostatilena v polivinilovom spirte u myshey. *Genetika*. 1992;28(8):80-84. (In Russ.)]
70. Шкундина И.С., Тер-Аванесян М.Д. Прионы // Успехи биологической химии. – 2006. – Т. 46. – С. 3–42. [Shkundina IS, Ter-Avanesyan MD. Priony. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2006;(46):3-42. (In Russ.)]
71. Baviskar P, Bedse A, Sadique S, et al. Drug delivery on rectal absorption: suppositories. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2013;21(1):70-76.
72. Lakshmi PJ, Deepthi B, Rama Rao N. Rectal drug delivery: a promising route for enhancing drug absorption. *Asian J Res Pharm Sci*. 2012;2(4):143-149.
73. Jitendra, Sharma PK, Sumendha Bansal, Arunabha Banik Noninvasive routes of protein and peptides drug delivery. *Indian J Pharm Sci*. 2011; 73(4): 367-375. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.95608>.
74. Метельский С.Т. Изучение пищеварения и всасывания в клинике // Поликлиника. – 2014. – № 2. – С. 3–9. [Metel'skiy ST. Izuchenie pishchevareniya i vsasyvaniya v klinike. *Poliklinika*. 2014;(2):3-9. (In Russ.)]
75. Орлова О.В., Егорова С.Н., Ослопов В.Н. Исследование влияния диметилсульфоксида на проницаемость клеточных мембран // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92. – № 6. – С. 901–904. [Orlova OV, Egorova SN, Oslopov VN. Investigation of the effect of dimethylsulfoxide on the permeability of cell membranes. *Kazan Med Zh*. 2011;92(6):901-904. (In Russ.)]

#### Сведения об авторах:

**Игорь Валентинович Кузьмин** — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kuzminigor@mail.ru.

**Сергей Юрьевич Боровец** — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: sborovets@mail.ru.

**Анатолий Георгиевич Горбачев** — канд. мед. наук, доцент кафедры урологии. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: gorbachev1938@yandex.ru.

**Сальман Хасунович Аль-Шукри** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой урологии. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: alshukri@mail.ru.

#### Information about the authors:

**Igor V. Kuzmin** — Doctor of Medical Science, Professor of Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kuzminigor@mail.ru.

**Sergey Yu. Borovets** — Doctor of Medical Science, Professor of Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sborovets@mail.ru.

**Anatoliy G. Gorbachev** — Candidate of Medical Science, Associate Professor of Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gorbachev1938@yandex.ru.

**Salman Kh. Al-Shukri** — Doctor of Medical Science, Professor, Head of Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: alshukri@mail.ru.